

# 線条体ニューロンの局所回路とその働き

青崎敏彦

東京都老人総合研究所・神経回路動態研究グループ

## 1、はじめに

大脳基底核は大脳皮質-基底核連関の一部として、運動の遂行、企図、運動のイメージ、習慣形成などに関るとされている。ここでは、まず大脳基底核が全体としてどのように情報を処理しているのかについての新旧ふたつのモデルを紹介し、次にその入力部として最大かつ重要な線条体についてその局所回路がどのようになっているか、最近の知見を交えて紹介する。

## 2、大脳基底核の基礎知識

### (1) 大脳皮質-大脳基底核-視床連関のモデル

大脳基底核には線条体、淡蒼球外節と内節、視床下核、黒質緻密部および網様部が含まれる。大脳皮質の殆ど全ての領野からの入力の主としてまず線条体に入り、大脳基底核の様々な核で処理された後、ここで処理された情報は最終的に出力核である淡蒼球内節ないし黒質網様部から視床に送られ、大脳皮質に再び返される。すなわち、基底核は大脳皮質-大脳基底核-視床連関と呼ばれるループ回路の一部として働いている。この大脳皮質-大脳基底核-視床連関の情報処理の様式に関するモデルのうち最近臨床的にもその有効性が検証され、種々の治療法開発の契機ともなった Alexander、DeLong、Crutcher、Strickらのモデル(2、3)をまず紹介したい。このモデルはパーキンソン病やハンチントン病といった病巣が比較的単一の病気を例に取り上げて大脳皮質-大脳基底核-視床連関のダイナミクスを論じており、臨床的にもその妥当性がある程度検証されてきた経緯がある。次に、そのモデルを基礎として徐々に明らかになってきた様々な矛盾を解決すべく最近新たに出てきた Bevan、Magill、Terman、Bolam、Wilsonらのモデル(6)を紹介する。これらのモデルはパーキンソン病やハンチントン病といった病巣が比較的単一の病気を例に取り上げて大脳皮質-基底核-視床連関のダイナミクスを論じているが、基底核の脳血管障害で現れてくる症状も基本的にはこのモデルで説明できるものと思われる。

Alexander、DeLong、Crutcher、Strickらのモデル

図1は大脳基底核を構成する線条体(striatum)、淡蒼球外節および内節(pars externa and pars interna of the pallidum)、視床下核(subthalamic nucleus)、黒質網様部および緻密部(pars reticulata and pars compacta of the substantia nigra)と、それと連絡のある視床(thalamus)、皮質(cortex)の相互の関係について示したものである。相互に複雑な連絡があり、常に皮質からの情報を受け、その情報を処理し、その結果を視床そして皮質へと伝えるひとつのループとして機能している。

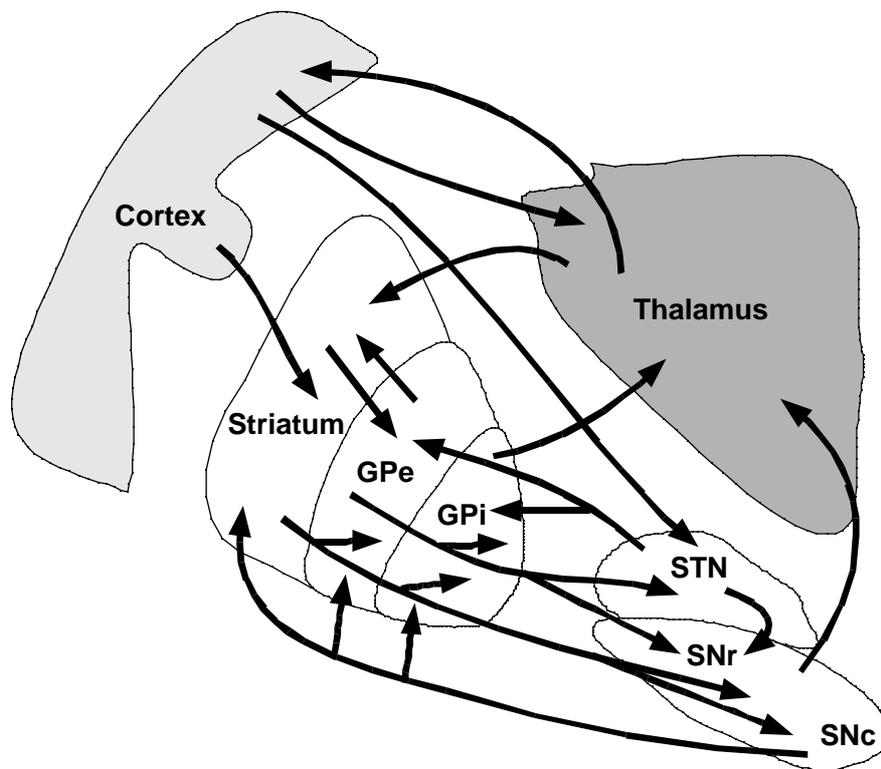


図1 大脳基底核の線維連絡

大脳皮質-基底核-視床ループ回路は、その起始となる大脳皮質細胞が分布する領野の機能と線維連絡の違いにより、運動ループ、眼球運動ループ、背外側前頭前野ループ、外側眼窩前頭葉ループ、前帯状回ループという5つに分類できる(図2)(3)。これらのループ回路によって伝達される情報は基本的に分散並列的な処理を受ける。関係する領野はそれぞれの核によってさまざま、例えば、運動ループでは大脳皮質は補足運動野を中心として被殻に inputs し、被殻からは腹外側の淡蒼球内節、尾外側の黒質網様部に inputs する。次に、これら

の核からの出力は視床の腹外側核の par oralis と pars medialis に入る。

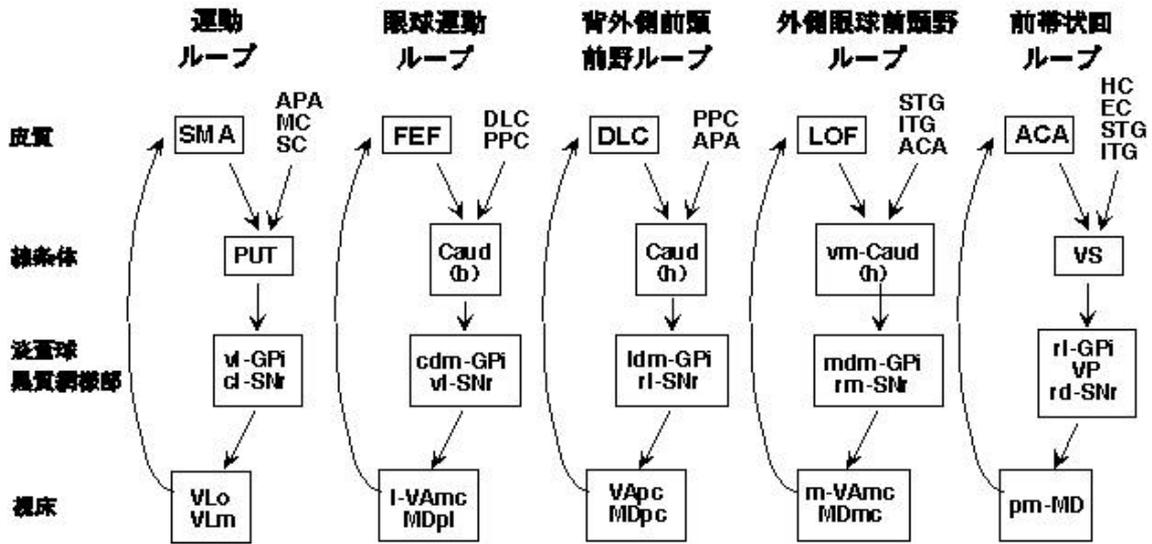


図2 5つの大脳皮質-基底核-視床ループ回路

このように比較的独立な5つのループが平行して大脳皮質-基底核-視床ループ回路を形成しているわけであるが、それぞれのループではどのように情報処理がなされているのかについては複雑で、一見したところではどのように動くのか判然としない。Alexander、DeLong、Crutcher、Strickらは、より重要な繊維結合だけを抽出して、図3(1)のように非常に単純なモデルを提唱した(2)。概略すると、大脳皮質からはグルタミン酸が放出されて線条体を興奮させる。線条体の投射ニューロンである medium spiny neuron (MS細胞)はGABAを伝達物質とする抑制性ニューロンで、直接路と間接路の2種類のニューロンに分かれる。直接路のニューロンは淡蒼球内節と黒質網様部のやはりGABA作動性抑制性ニューロンに直接投射するMS細胞であり、間接路のニューロンは淡蒼球外節のGABA作動性抑制性ニューロンに投射するニューロンである。これは、視床下核のグルタミン酸作動性の興奮性ニューロンに投射して、さらに淡蒼球内節と黒質網様部に達する間接路を支配する。淡蒼球内節と黒質網様部のニューロンは従って、大脳基底核の出力部を形成しており、直接路からは抑制性の入力、間接路からは興奮性の入力がある。このような直接路と間接路からの入力のバランスの上に乗って、出力核からの出力は視床へと達し、さらに皮質へと投射する。黒質緻密部(あるいは腹側被蓋野)のドーパミン入

力は直接路のMS細胞に対しては興奮性に間接路のMS細胞に対しては抑制性に働く。

(1) Alexander, Crutcher, DeLongらのモデル

(2) Bevan, Magill, Terman, Bolam, Wilsonのモデル

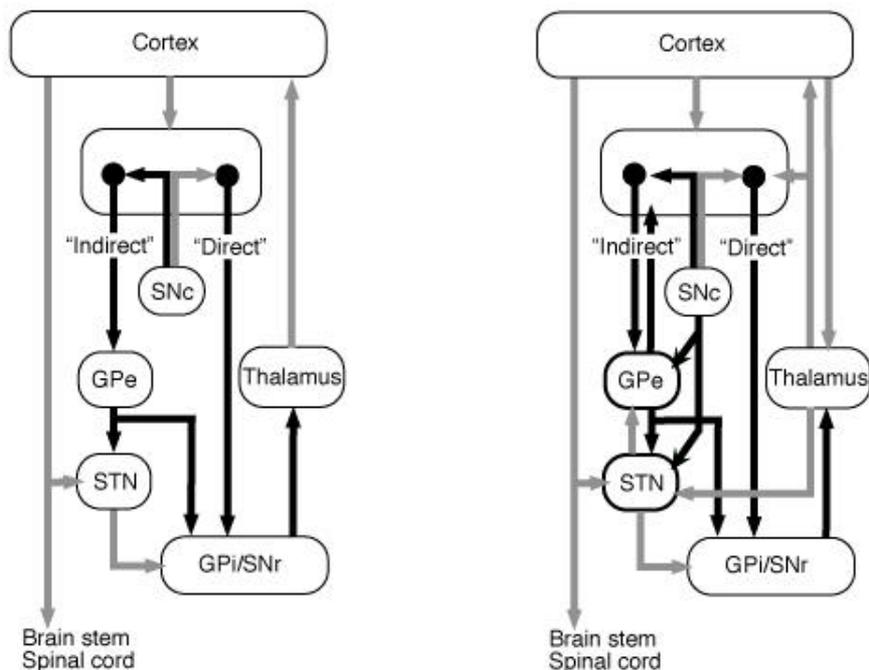


図3 二つの大脳皮質-基底核-視床ループモデル

このモデルによれば、ドーパミン入力の欠落したパーキンソン病では、直接路の活動が低下し、間接路が亢進する。その結果、淡蒼球外節ではその抑制性出力が低下し、視床下核からの興奮性出力が亢進する結果となり、出力核からの視床の抑制が顕著となり、皮質への出力は低下する。ハンチントン病では、逆に直接路が亢進し間接路が低下する結果、出力核の活動は低下し、逆に視床からの興奮性の出力が増す結果となる。この仮説は実際の臨床所見を非常に良く説明するものであることが明らかとなり、パーキンソン病における視床下核などへの脳深部刺激療法 (deep brain stimulation) の開発や、それまでの破壊術などに対する再評価の契機ともなった。

#### Bevan, Magill, Terman, Bolam, Wilsonらのモデル

先のモデルでは淡蒼球外節から視床下核への入力のみがモデルの中に取り入れられ、視床下核から淡蒼球外節への入力は無視されていた。また、それぞ

れの発火の頻度の変化が問題にされ、発火のパターンは無視されていた。このモデルは先のモデルで無視されていた淡蒼球外節と視床下核の相互の連絡を中心に据えたモデルで、パーキンソン病で4 - 10 Hzと15 - 30 Hzのリズミカルな発火が淡蒼球外節と視床下核を中心として見られることから提唱されたものである(図3(2))(6)。実際、パーキンソン病ではそれぞれの核内および核間において淡蒼球外節と視床下核の活動は互いによく相関している。違いがあるとすれば位相くらいなもので、それも著明なものではない。解剖学的に二つの核にある個々の細胞同士に直接の結合があるか否かについてはいまだに不明なところはあるが、少なくとも機能的によく似た領野同士は結合しあっているらしい。加えて、ドーパミンがないと淡蒼球外節と視床下核のニューロンは皮質 - 視床下核路を経た皮質からの入力によって、皮質のリズムを受けやすくなる。その結果、線条体でより効果的な情報処理ができなくなり、処理されたとしてもその結果は淡蒼球外節にうまく伝えられず、パーキンソン症状を来すことになる。しかし、ドーパミン入力が必要な場合には、この淡蒼球外節と視床下核の間の同期性は目立たないらしい。逆に、覚醒状態にあって被験者が静かにしているときはむしろ互いの活動は独立であると言ってよいほどである。他動的に筋肉を動かされる時や随意運動時にはそれらの活動にある時空間的なパターンが存在して、ある somatotopy が存在することが見て取れるがその関係はかなり複雑であると言う。パーキンソン病患者にドーパミンのアゴニストを投与すると、それまで見られていた30 Hz以下の低頻度のリズミカルな活動が消えて、30から70 Hzのガンマ律動が皮質だけでなく、基底核にも見られるようになるという。

この仮説は先の Alexander や DeLong らのモデルを排斥するものではなく、補完するものである。その仮説の妥当性は今後の基礎および臨床的な研究の積み重ねの中で次第に評価が定まっていくものと思われる。

## (2) 線条体の解剖と生理

次に、大脳基底核の最大の核である線条体を構成する細胞群について概観したい(図4)。線条体以外の他の核は小さく、ほとんどが投射ニューロンからなっている。

線条体はネコや霊長類では内包によって内側に尾状核(caudate nucleus)外側に被殻(putamen)に分かれている。その中には1種類の投射ニューロン

と少なくとも4種類以上の介在ニューロンが存在する。その投射ニューロンは線条体の大多数を占め、直径12-20 $\mu$ の細胞体と樹状突起上に多くのspineを持つニューロンで、medium spiny neuron (MS細胞)と呼ばれる。このニューロンはGABA作動性で、前述のモデルのように線条体から淡蒼球内節/黒質網様部へ投射するもの(直接路、direct pathway)と線条体-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球内節/黒質網様部に投射する間接路(indirect pathway)のものの2種類に分けられる。直接路のニューロンはGABAの他にサブスタンスPとdynorphinを神経伝達物質として持ち、ドーパミンD1受容体を選択的に持つが、間接路のものはGABA以外にエンケファリンを神経伝達物質として持ち、ドーパミンD2受容体を選択的に持っている。介在ニューロンには、GABA/Parvalbumin含有細胞、ソマトスタチン/NOS/neuropeptide Y/GABA含有ニューロン、Calretinin含有GABA細胞などの他に、コリナージックニューロンがある(14、18)。

これらのニューロンは大脳皮質や小脳と違って、層構造をなしているわけではない。一見、at randomに存在しているのであるが、実は発生学的に異なるstriosomeとmatrixという名の二つのコンパートメントの中に散在している。striosomeは発生学的に古く、ドーパミン入力を受けながら出現してくるのでドーパミンアイランドとも呼ばれるが、matrixはその後に発生し、結果的に線条体全体の85%程度を占めるようになる。両者とも、直接路、間接路のMS細胞を含んでいて、他のインターニューロンもそれぞれ備えている。しかし、若干両者に差が認められる細胞群もあって、例えば、コリナージックニューロンなどは樹状突起は二つのコンパートメントの両方に均等に拡がっているが、その軸索はmatrixに限局するという傾向がある。これは二つのコンパートメント間の橋渡しが介在ニューロンの主要な役割だからであろうと思われる。また、線条体への入力線維やMS細胞の軸索の線条体内終末や樹状突起はコンパートメントの境界を越えないという特徴を持つ。

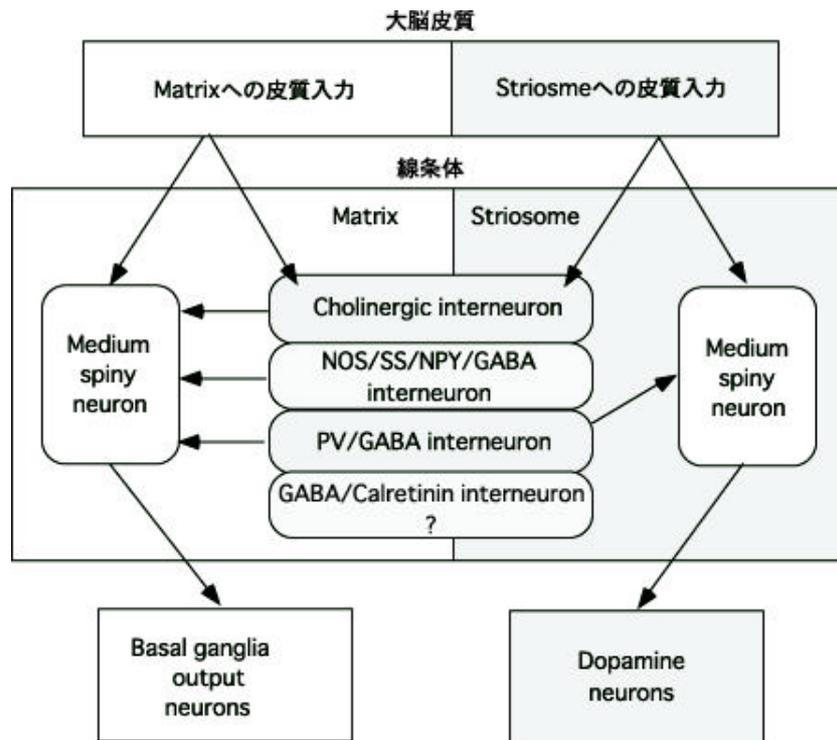


図4 線条体ニューロンとコンパートメントとの関係

striosome と matrix という二つのコンパートメントは発生学的に違うこともあり、脳内の線維連絡にも違いがある。内包で線条体が被殻と尾状核に明確に分かれたネコやサルを脳を実験材料として主に扱うことの多い Graybiel らは striosome へは前頭前野 (prefrontal cortex)、島回 (insular cortex)、扁桃体 (amygdala) が入力し、matrix には感覚・運動野 (sensory and motor cortex) と帯状回 (cingulate cortex) から入力が入ると考えている (16)。一方、ラットなどの齧歯類を標本材料とする Gerfen によれば齧歯類では線条体は一体のものとなっているせいか、striosome (Gerfen はこれを patch と呼んでいる) と matrix への入力は上記の Graybiel らの示す領野にそれぞれ多い傾向があるとしても、それは段階的で皮質それぞれの領野毎に増えたり、減ったりしていること、また皮質の層によって striosome(patch)に入る層と matrix に入る層に明確な違いがあることを報告している (14)。しかし、何と云っても際立っているのは黒質緻密部のドーパミンニューロンとの線維連絡である。黒質ドーパミンニューロンは striosome(patch) と matrix の双方に入力を与えるが、直接路のMS細胞は striosome(patch) のものはドーパミンニューロ

ンに直接投射する。Matrix の直接路のMS細胞は黒質緻密部のドーパミンニューロンではなく、黒質網様部のGABA投射ニューロンに投射する。ドーパミンニューロンは行動の動機づけの側面に深く関係するニューロンで、striosome (patch) のニューロンがこのドーパミンニューロンと閉回路を形成しているというのは極めて興味深い。

### 3, 線条体の局所回路

#### (1) 線条体を構成する主要な細胞

##### Medium spiny neuron

大脳基底核の主たる入力部は線条体であり、皮質の全ての領野からグルタミン酸を伝達物質とする興奮性入力を受ける。齧歯類では線条体の90—95%を占める投射ニューロン (medium spiny neuron) の樹状突起状には無数のspineがあり、皮質—線条体投射のグルタミン酸シナプスはshaftおよびspine headに形成されている。一方、投射ニューロンは黒質ドーパミン細胞の主たるターゲットでもあり、そのドーパミンシナプスはspine neckおよびshaft、細胞体上にある。このような2種類のシナプスの解剖学的な位置関係はグルタミン酸入力に対するドーパミンの修飾作用を想定させるものである。事実、線条体におけるシナプス可塑性にとってドーパミン受容体の活性化は不可欠の条件であり、海馬や大脳皮質における可塑性とはこの点で異なる。

1992年 Calabresiらは初めてラット線条体スライスを用いた実験で皮質—線条体投射のテタヌス刺激によって線条体投射ニューロンに興奮性シナプス後電位 (EPSP) の長期抑圧 (LTD) が生じることを報告した (9)。このLTDはドーパミン依存性で、ドーパミンD1およびD2の両方の受容体の活性化を必要とした。以後の約10年に及ぶ彼らの精力的な研究の結果、このCalabresiらのLTD誘導は、(1)シナプス後性に起るもので、AMPA受容体において起るものである。(2)細胞内カルシウムの上昇が必要で、L型カルシウムチャネルの開口によるカルシウム流入と、代謝型グルタミン酸受容体 (とくにmGluR1) の活性化を介したphosphatidylinositol (PI) turnoverによる小胞体からのカルシウムの放出が必要。更に(3)diacylglycerol産生によるprotein kinase C (PKC)の活性化は、ドーパミンD1、D2受容体の活性化によるphospholipase A<sub>2</sub>の活性化、arachidonic acidの形成によってさらに亢進する。(4)テタヌス刺激によって線条体内に放出されるnitric oxide (NO) がguanylyl cyclase

を活性化し、cGMP、ついで protein kinase G (PKG)を活性化すると、(5) PKC と PKG は両者相俟って AMPA 受容体のリン酸化を引き起こす。しかし一方、外液からマグネシウムを抜いた条件下では長期増強(LTP)も起こり、それには NMDA 受容体および電位依存性カルシウムチャンネルを介したカルシウム流入さらにドーパミン受容体の D1、D2 双方の活性化が必要であるという。生理的に働いているのは LTD の方で、LTP はパーキンソン病などの病的な場合に見られる様式であると Calabresi らは考えた(8)。

しかし、約1年遅れで線条体の LTD について報告した Lovinger らによれば、LTD は NMDA 受容体にも AMPA 受容体にも依存しないので、むしろシナプス前性にグルタミン酸の放出が低下することが原因であるとしたが、以後の研究でこの種の LTD は LTD 誘導後の維持機構であって、生後20日前後までに見られる発達期の現象で、成熟につれて弱くなると主張を後退させている(19、20)。同時期に報告した Walsh も NMDA 受容体非依存性の LTD を見ているが、Lovinger らと異なり同じテタヌス刺激で LTP が起る場合もあること、成熟ラットでもシナプス前性のグルタミン酸の放出低下が LTD 誘導後の維持機構の一部であることを報告している(26)。

Calabresi らの他を圧倒するほどの精力的な一連の研究によって、線条体における基本的な可塑性のメカニズムは LTD であることに一時は決着がついたかに見えた。しかし、Schultz らによるサルを用いた一連の慢性行動実験から学習中にドーパミンニューロンの発火が増すことが明らかになると、Wickens らは生理的な学習機構を調べるためには、テタヌス刺激に同期してドーパミンをパルス状に与えることが必要であると考えた。その結果明らかになったことはドーパミンのパルス状投与によって LTD が LTP に反転することで、彼らはこのことから生理的に起る可塑性のメカニズムは実は LTP であると結論した(27)。さらに、Charpier と Deniau が 1997 年ラットを用いた *in vivo* の実験で同側大脳皮質のテタヌス刺激はカルシウム依存性の LTP しか起らないことを示すと、*in vitro* のスライス実験でも、しかも Wickens らのようにドーパミンを敢えて投与しなくても実は LTP が割合高率に起りうるという報告が相次いで出るようになった。例えば、2000年の Walsh の報告では LTP は 43%、LTD は 36%、Spencer と Murphy の実験では LTP は 38%、LTD は 17%で、我々の実験でも2割は LTP であった(24)。

線条体の投射ニューロンは *in vivo* では深い膜電位(-80 mV位)の down state

と浅い膜電位 (-60 mV 位) の up state の間を約 1 Hz のゆっくりとした頻度で振動していることが知られている。この up state は大脳皮質の同期した無数の入力によって惹き起こされるが、投射ニューロンがスパイクを発射する(情報を伝達する)ことができるのはこのときだけである。Up state の状態では NMDA 受容体チャンネルの電位依存性のマグネシウムイオンによる阻害が取れるので、NMDA 受容体依存性の LTP が生じやすいであろうことは、Calabresi 自身も最近の総説で認めている。Charpier らはこのことを念頭に置いた実験を組み、up state に同期すれば、テタヌス刺激でなくても 5 Hz、500-1000 発の弱い刺激で 62% の細胞で LTP が生じること、その刺激の期間中に投射ニューロンが down state にあると EPSP の変化は生じないことを示している (1, 11, 12)。ところが、Wickens らは彼ら自身の仮説を検証するために in vivo の実験を行い、対側皮質のテタヌス刺激で LTD が生じること、このテタヌス刺激に同期して黒質を刺激すると LTD が反転して 20 分でコントロールレベルに戻る short-term potentiation を生じること、ドーパミンの枯渇を行うと LTD になることを示した (22, 23)。このことは Calabresi らの結論とも矛盾している。

以上のように、線条体投射ニューロンをめぐるシナプス可塑性研究は混乱している。Lovinger らは背外側部では生後 12-14 日齢では LTP、15-34 日齢以降は LTD、背内側部では LTP になる傾向があることを示し、この混乱の原因は記録に用いた線条体の部位とラットの月齢の違いにあると考えたが、Walsh らの論文では背外側部と背内側部とでは差が無かったとしている。

#### Cholinergic interneuron

コリナージックニューロンは長径 50-60  $\mu$ 、短径 15-25  $\mu$  の紡錘形の細胞体を持つ線条体内最大の大型無棘細胞 (large aspiny neuron) と呼ばれる細胞で、線条体全体の 2% を占めるに過ぎない。しかし、放射状に伸びた 500-750  $\mu$  もの樹状突起とそこから伸びた約 1 mm もの長い軸索で、線条体全体にアセチルコリンの供給を行う。このニューロンの生理学的な性質については近年 Wilson ら (1990) によりようやくラット線条体からの細胞内記録が成功し、20 Hz 以下の周波数で不規則に発火し続けるニューロン (tonically active neuron) であることがほぼ明らかになった (28)。そのスパイク発射は静止膜電位が約 -60 mV と浅いため、数個の興奮性膜電位 (EPSP) の加重によって容易に生じる。線条体スライスを用いた実験によれば、幅の広い活動電位と深い後過分極、

それによって活性化される過分極依存性陽イオンチャネル (h-channel) がバースト放電を起こしにくい、持続的に発火し続けるという膜の性質を決めているらしい。

さて、線条体には少なくとも5種類のニューロンがあると言っても、細胞外記録によるサルの慢性行動実験では残念ながらたかだか2種類のユニットが区別できるに過ぎない。I型ニューロン (tonically active neuron ; TAN) はスパイク幅が広く、常に8 Hz位の頻度で持続的に発火し続けていて、決してバースト放電を起こさない。II型の方は、静かなニューロンで平均発火頻度は非常に低く、発火するときは行動課題に関連してバースト様の放電をするのが特徴で、取れてくるのは殆どこのタイプである。これは数の面から言っても線条体のMS細胞に相当すると考えてよい。一方、サルのI型ニューロンは線条体 Cholinergic interneuron に相当すると思われる。

サルの慢性行動実験によって、木村らはII型の投射ニューロンが行動の様々な局面に応じて phasic な活動を示すのとは対照的に、I型ニューロンは条件付け運動を惹起すトリガーとなるような感覚刺激に応じて発火を一時止めることを明らかにした。更に我々は一連の実験により、この応答は単なる感覚応答ではなく、学習によって徐々に獲得されていく条件付け応答であること、応答の発現にはドーパミンの存在が不可欠であることを明らかにした(4)。つまり、線条体のコリナージックニューロンはドーパミンの存在下に条件付け運動学習において報酬と結び付いた感覚的な手掛かりに応答を示すようになる。

このような cholinergic interneuron の示す条件付け応答の細胞生理学的機序は何であろうか。我々は最近さらにマウス線条体スライス実験を行い、その機序の1つにコリナージックニューロン自体の持つシナプス可塑性が関与する可能性があることを明らかにした(25)。要約すると、(1)白質をテタヌス刺激するとコリナージックニューロンにLTPが生じる。(2)それにはドーパミンD5受容体依存性で電位依存性カルシウムチャネルの開口とCa<sup>2+</sup>透過型AMPA受容体の活性化によるCa<sup>2+</sup>の流入が必要である。LTPは刺激に応じて発火確率を増すことを意味するので、acetylcholineの放出が増し、M1受容体の活性化を通してNMDA成分を増強して投射ニューロンにおけるLTP誘導を支えるのではないかと思われる。

コリナージックニューロンへの入力には視床あるいは皮質からのものと、黒質ドーパミンニューロンからのもの、そして線条体内のGABA作動性の入力

の少なくとも3種類ある。我々は、ラットスライス実験によって線条体内電気刺激により約50秒も持続する遅い脱分極と遅い過分極の応答が生じることを見いだした。脱分極性の応答はサブスタンスP受容体の阻害薬によって可逆的にブロックされる(5)。過分極性の応答についてはコリナージックニューロンがオピオイド受容体の活性化で過分極を生じることから、おそらくオピオイド受容体の阻害薬でブロックされると思われる。もしそうだとすると、コリナージックニューロンはサブスタンスPを持つ direct pathway の投射ニューロンの活動によって、遅い脱分極、エンケファリンを放出する indirect pathway の投射ニューロンの活動によって遅い過分極という逆向きの制御を受けることになる。つまり、コリナージックニューロンはふたつの pathway のニューロンの活動の結果をフィードバックして投射ニューロンの活動の大きさを変えるのではないだろうか。

#### GABA/Parvalbumin 含有細胞

このニューロンは非常に速い発火を示し、電気生理学的には fast-spiking neuron と呼ばれる。GABA を伝達物質として持ち、細胞内にカルシウム結合タンパクの Parvalbumin を持つ。これまで、調べられた中で特記すべきことは、まずこのニューロンがMS細胞の示す膜電位のゆれ(up state と down state)に同期した活動を示す可能性があること(21)、ドーパミンニューロンからの入力を受けていて、ドーパミンD1受容体の活性化で脱分極すること(7)、cholinergic interneuron の放出するアセチルコチリンを受けて、ニコチン受容体が活性化するとこの細胞は脱分極することである(18)。さらに、この細胞は互いに gap junction により電氣的に結合していることから、線条体の情報処理上極めて重要な細胞であると考えられている(17)。

実際、我々はマウス線条体スライスを用いた2細胞同時記録によってこのニューロン同士が電氣的に互いにつながって線条体全体にひとつの網を形成していることを見出した。隣同士の coupling ratio は約5%で、隣の細胞の活動は隣の細胞に5%減衰して瞬時に伝わっていく。さらに、驚くべきことにこの細胞は近傍にある投射ニューロン(MS細胞)の殆どすべてに抑制性を入力を与えていた。MS細胞からの逆の入力はないので、一方的にこのニューロンはMS細胞集団の活動を集団で制御している。この制御が如何なるものかについて調べたところ、parvalbumin interneuron 同士の結合によって大脳皮質からの

意味ある入力を集団で選択し、MS細胞の出力に対しては抑制性シナプス後電位を引き起こすことによりランダムな膜電位のゆらぎや noisy な興奮性入力による発火を抑制することにより、SN比を改善するように働いていることが明らかとなった。また、我々は白質のテタヌス刺激により大量のグルタミン酸の放出を瞬時に引き起こすと、この細胞上のグルタミン酸シナプスでは LTP を生じることを見出したが、この可塑的な効果は空間的には大きな影響はないものの、SN比のさらなる改善につながる事が明らかとなった。

以上の結果から、この細胞が障害されたときにどのような変化が起こるかを考えると、非常に興味深い。MS細胞を制御する parvalbumin interneuron は電気的なネットワークのほころびにより、無意味な皮質からの noisy な入力を十分排除することができない。また、本来のSN比の改善という機能を果たすことができないので、ランダムな信号を下位の神経核に伝えることになる。こう考えると、これによってさまざまな不随意運動が引き起こされるようになるのは自明の理と言える。実際、最近このニューロンのみが減少した動物が見つかり、これが著明なディストニアを示すことが明らかになった(15)。

#### ソマトスタチン/NOS/neuropeptide Y/GABA 含有ニューロン

このニューロンも GABA インターニューロンであるが、その他にソマトスタチン、neuropeptide Y、また一酸化窒素 (nitric oxide, NO) の合成酵素を持つので NO を神経伝達物質として放出するものと思われる。この NO の役割については Calabresi らがMS細胞の LTD にとって必要不可欠であることは先に述べた(10)。他に、NO の一般的な作用から血管の拡張、脳虚血における役割が想像されが、このニューロンの働きについては今後の課題である。

#### Calretinin 含有 GABA 細胞

この細胞はネコや齧歯類では非常に少ない。投射ニューロンのMS細胞が線条体の大多数を占め(霊長類では 77%、ネコや齧歯類では 95%)、残りをインターニューロンが占める。霊長類ではインターニューロンの占める割合が増えるが、中で最も多いのはこの細胞である(13)。齧歯類で少ないせいもあって、このニューロンの働きについてはほとんど調べられていない。

#### (2) 線条体の局所回路

従来、線条体が5種類の主要な細胞からなっていることはわかってきたが、それらの神経細胞がどのように結合して、情報処理をしているかについては不明な点が多かった。上記の Calretinin 含有 GABA 細胞に関してはげっ歯類では数が少ないこと電気生理学的な同定法がないことから、それを除いた4種類の細胞と投射ニューロンがどのような結合関係を持つかを調べるために、我々はマウス線条体スライス標本から同時に2個の神経細胞の記録を行い、片方のニューロンに刺激を与えて活動電位を引き起こすことにより、もう片方の細胞にシナプス応答が起こるか、起こるとすればどのような応答が起こるかを子細に調べた。その結果、面白いことに線条体の中で最も頻繁に観察された結合は、parvalbumin interneuron 同士の結合と parvalbumin interneuron と MS細胞との結合であった。前者の結合は互いに gap junction による電氣的な結合と GABA シナプスで双方向性に入力があったが、後者の結合は一方向性で常に parvalbumin interneuron から MS細胞へ抑制性シナプスを送っていた。また、NOS細胞と cholinergic neuron の軸索の広がり是非常にひろく、線条体の部位感の連絡に好都合な形態的な特徴を持っていることが明らかとなった。前述のように、parvalbumin interneuron と MS細胞の2種類の細胞はひとつの機能単位を構成し、NOS細胞と cholinergic neuron の2種類はその機能単位をまとめあげるのに役立っているのではないだろうか。

### 3, おわりに

線条体の局所神経回路網がどのようになっている、どのように情報が処理されるのか、どのように機能単位ができあがっていくのかについては、まだほとんど分かっていない。それが、さらに大脳基底核全体の情報処理にどう関わるのか、どのように皮質に feedback されるのかについては今後の課題である。この問題の解決にはシステムレベルの研究と in vitro の研究、情報理論的なアプローチが有機的に関わり合っていくことが必要不可欠であろうと思われる。

### 参考文献

1. Akopian, G., Musleh, W., Smith, R. et al.: Functional state of corticostriatal synapses determines their expression of short- and long-term plasticity. *Synapse* 38:271-280, 2000.

2. Alexander, G.E., Crutcher, M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13:266-271, 1990.
3. Alexander, G. E., DeLong, M. R., Strick, P. L.: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 9:357-381, 1986.
4. Aosaki, T., Graybiel, A. M., Kimura, M.: Effects of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 265:412-415, 1994.
5. Aosaki, T., Kawaguchi, Y.: Actions of substance P on rat neostriatal neurons in vitro. *J. Neurosci.*16:5141-5153, 1996.
6. Bevan, M.D., Magill, P.J., Terman, D., Bolam, J.P., Wilson, C.J.: Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci.*, 25:525-531, 2002.
7. Bracci, E., Centonze, D., Bernardi, G., Calabresi, P.: Dopamine excites fast-spiking interneurons in the striatum. *J. Neurophysiol.* 87:2190-2194, 2002.
8. Calabresi, P., Giacomini, P., Centonze, D. et al.: Levodopa-induced dyskinesia: a pathological form of striatal synaptic plasticity? *Ann. Neurol.* 47(Suppl 1):S60-S69, 2000.
9. Calabresi, P., Maj, R., Mercuri, N. B. et al.: Coactivation of D1 and D2 dopamine-receptors is required for long-term synaptic depression in the striatum. *Neurosci. Lett.* 142:95-99, 1992.
10. Centonze, D., Gubellini, P., Bernardi, G. et al.: Permissive role of interneurons in corticostriatal synaptic plasticity. *Brain Res. Rev.*, 31:1-5, 1999.
11. Charpier, S., Deniau, J.-M.: In vivo activity-dependent plasticity at cortico-striatal connections: evidence for physiological long-term potentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:7036-7040, 1997.
12. Charpier, S., Mahon, S., Deniau, J.-M.: In vivo induction of striatal long-term potentiation by low-frequency stimulation of the cerebral cortex. *Neuroscience* 91:1209-1222, 1999.

13. Cicchetti, F., Prensa, L., Wu, Y., Parent, A.: Chemical anatomy of striatal interneurons in normal individuals and in patients with Huntington's disease. *Brain Res. Rev.* 34:80-101, 2000.
14. Gerfen, C.R.: The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.* 15:133-138, 1992.
15. Gernert, M., Hamann, M., Bennay, M., Loscher, W., Richter, A.: Deficit of striatal parvalbumin-reactive GABAergic interneurons and decreased basal ganglia output in a genetic rodent model of idiopathic paroxysmal dystonia. *J. Neurosci.* 20:7052-7058, 2000.
16. Graybiel, A.M.: Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 13:244-254, 1990.
17. Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., Augood, S.J., Emson, P.C.: Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci.* 18:527-535, 1995.
18. Koos, T., Tepper, J.M.: Dual cholinergic control of fast-spiking interneurons in the neostriatum. *J. Neurosci.* 22:529-535, 2002.
19. Lovinger, D. M., Tyler, E. C., Merritt, A.: Short- and long-term synaptic depression in rat neostriatum. *J. Neurophysiol.* 70:1937-1949, 1993.
20. Patridge, J. G., Tang, K.-C., Lovinger, D.: Regional and postnatal heterogeneity of activity-dependent long-term changes in synaptic efficacy in the dorsal striatum. *J. Neurophysiol.* 84:1422-1429, 2000.
21. Plenz, D., Kitai, S.T.: Up and down states in striatal medium spiny neurons simultaneously recorded with spontaneous activity in fast-spiking interneurons studied in cortex-striatum-substantia nigra organotypic cultures. *J. Neurosci.* 18:266-283, 1998.
22. Reynolds, J. N. J., Hyland, B. I., Wickens, J. R.: A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature* 413: 67-70, 2001.
23. Reynolds, J. N. J., Wickens, J. R.: Substantia nigra dopamine regulates synaptic plasticity and membrane potential fluctuations in the rat neostriatum in vivo. *Neuroscience* 99:199-203, 2000.
24. Spencer, J. P., Murphy, K. P. S. J.: Bi-directional changes in synaptic

- plasticity induced at corticostriatal synapses in vitro. *Exp. Brain Res.* 135:497-503, 2000.
25. Suzuki, T., Miura, M., Nishimura, K. et al.: Dopamine-dependent synaptic plasticity in the striatal cholinergic interneurons. *J. Neurosci.* 21:6492-6501, 2001.
  26. Walsh, J. P.: Depression of excitatory synaptic input in rat striatal neurons. *Brain Res.* 608:123-128, 1993.
  27. Wickens, J. R., Begg, A. J., Arbuthnott, G. W.: Dopamine reverses the depression of rat corticostriatal synapses which normally follows high-frequency stimulation of cortex in vitro. *Neuroscience* 70:1-5, 1996.
  28. Wilson, C.J., Chang, H.T., Kitai, S.T.: Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat. *J. Neurosci.* 10: 508-519, 1990